

PROGRÈS RÉCENTS
DANS L'ÉLUCIDATION DES STRUCTURES
DE QUELQUES COMPOSÉS NATURELS

Par D. BILLET

INTRODUCTION.

L'étude de la structure des composés naturels provenant des végétaux ne cesse de se développer. La connaissance plus approfondie du mode de formation des constituants des plantes, le perfectionnement des méthodes physiques et chimiques d'isolement, de purification et de dégradation analytique, enfin le nombre croissant de chercheurs orientés vers la chimie structurale, constituent les sources de progrès dans ce domaine.

L'extraction d'un composé nouveau, sa préparation à l'état pur, la publication de sa composition, prouvée le plus souvent par sa synthèse, telles sont les étapes successives qui conduisent à la connaissance structurale d'un constituant végétal. Ces recherches s'étagent parfois sur plusieurs années et sont l'œuvre de divers laboratoires, souvent fort éloignés les uns des autres. Généralement, l'annonce d'une structure nouvelle suscite de nouvelles investigations, et, bien souvent, la littérature abonde en rectifications de structure, précisions sur la position d'un groupement, proposant des formules modifiées, avec preuves à l'appui.

Parmi ces mises au point, il convient de distinguer divers types de rectifications :

1^o Tout d'abord, les rectifications concernant les produits isolés des plantes et considérés comme nouveaux, alors qu'ils correspondent à des corps déjà connus.

2^o Les précisions sur les positions de certains groupements.

3^o Les refontes complètes de structure.

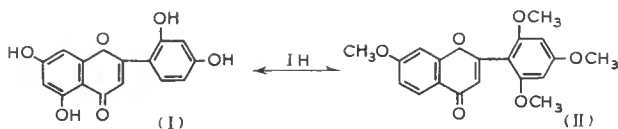
Afin de limiter cet exposé, nous ne parlerons pas des erreurs concernant la stéréochimie.

COMPOSÉS CONNUS.

Certains auteurs ont cru obtenir un produit nouveau, alors qu'ils avaient en mains un constituant déjà connu et identifié antérieurement. Un exemple d'une telle méprise, expliquée en partie par le manque de procédés analytiques, est fourni par la LOTOFLAVINE, aglycone d'un

glucoside dénommé lotusine en raison de sa provenance de *Lotus Arabicus*. Il a pu être prouvé que cette Lotoflavine (I), à laquelle la structure (I) avait été initialement attribuée, est en réalité constituée par un mélange de quercétine et de Kaempferol (3), deux autres flavones très largement représentés chez les végétaux.

C'est une étude minutieuse de la synthèse des flavones, doublée d'une identification par chromatographie sur papier, qui a permis à WHEELER et à son école, non seulement de reconnaître que la lotoflavine n'avait pas la structure (I), mais encore d'établir que la déméthylation de certaines flavones par l'acide iodhydrique se fait avec un réarrangement inattendu qui provoque la migration d'un groupe OH. C'est ainsi que la 7' : 4' : 6 tétraméthoxyflavone (II) se réarrange en (I).

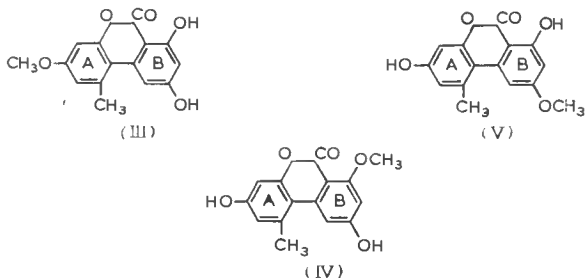


Au moment où DUNSTAN et HENRY publièrent cette formule, la chromatographie sur papier n'existait pas. Le fait que les deux flavones substituées respectivement en 5 : 7 : 2' : 4' et 7 : 2' : 4' : 6' donnent par fusion alcaline le même produit ne permet pas de localiser avec certitude les groupements hydroxyles.

PRÉCISIONS SUR LA POSITION DE CERTAINS GROUPEMENTS.

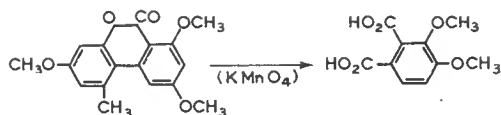
Il est parfois difficile de situer avec exactitude tel ou tel groupement dans un composé naturel. Nous venons de voir que certaines méthodes de dégradation entraînent des migrations ; il est d'autres cas où la dégradation de la molécule ne permet pas de choisir entre deux isomères.

Un exemple intéressant d'un tel problème structural, mettant en jeu une méthode moderne, est fourni par l'éther monométhyle de l'ALTERNARIOL (III) substance présente à côté de l'alternariol dans le mycélium de *Alternaria tenuis*. Les auteurs ayant isolé ce produit en 1953 (4) ont reconnu un α pyrone, mais n'ont pu situer exactement l'emplacement du groupe méthyle estérifié, de sorte qu'ils avaient à choisir entre les trois structures suivantes :



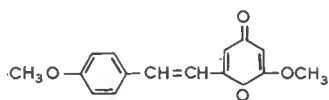
Des trois possibilités (IV) ne peut convenir pour expliquer la coloration rouge intense que donne le perchlorure de fer, coloration qui ne se produit qu'avec des acides salicyliques substitués. D'autre part, le spectre infra-rouge montre l'existence d'une bande caractéristique d'un groupe -OH en ortho d'une fonction lactone. Afin de reconnaître laquelle des formules (III) ou (V) s'apparente au produit naturel, RAISTRICK et THOMAS (5) ont effectué le travail suivant :

Ils ont oxydé par le permanganate de potassium la molécule entièrement méthylée et ont observé que cette dégradation conduit à l'acide diméthoxy-3-5-phtalique selon :

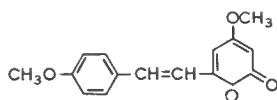


Par méthylation à l'aide de $^{14}\text{CH}_3$ I, du monométhyléther de l'alternariol naturel, puis oxydation permanganique du triméthyléther ainsi obtenu, ils ont isolé un acide diméthoxy 3-5 phtalique dont le taux de radioactivité a permis de conclure que le noyau n'a été méthylé qu'à 50 %, mettant ainsi en évidence la présence d'un groupe étherifié dans le noyau B du produit naturel. Comme la structure (IV) avait été éliminée pour les raisons précédemment citées, l'alternariol monométhyléther correspond à la formule (V). Cet exemple montre l'intervention de la radio chimie dans un problème structural.

Il est intéressant de noter que la synthèse du composé naturel, qui, généralement, apporte une preuve certaine de sa structure, a pu parfois conduire à des erreurs notables. C'est le cas pour la yangonine, produit isolé des racines de *Piper methysticum* en 1914 par BORSCHÉ (réf. 6) et décrit par cet auteur comme une styryl 6-méthoxy 2 α pyrone.

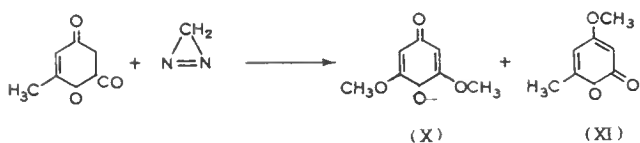


(VI)



(VII)

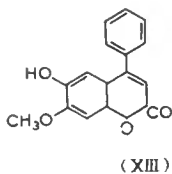
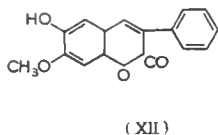
Les synthèses de la yangonine, publiées ultérieurement (7) font toutes appel à une méthylation de la yangono-lactone à l'aide du diazométhane. Or, il se trouve que cette méthylation provoque la formation de deux isomères, un γ pyrone (X) qui permit à BORSCHÉ d'attribuer la structure (VI) à la yangonine, et un α pyrone (XI) dont les propriétés chimiques sont différentes ainsi que leurs caractères spectraux :



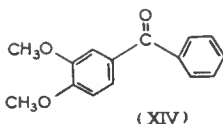
L' α pyrone réagit avec les diénophiles et la γ pyrone manifeste des propriétés basiques. Les fréquences des groupes carbonyle sont également différentes et la yangonine présente une bande à 1720 cm^{-1} tandis que la ψ yangonine a une fréquence à 1669 cm^{-1} , ce qui est en accord avec ce que l'on sait des valeurs respectives de vibration du $\text{C} = \text{O}$ pour les α pyrones et γ pyrones.

Cet exemple montre la facilité avec laquelle il est possible d'attribuer une structure erronée, même lorsque la synthèse du produit a été achevée.

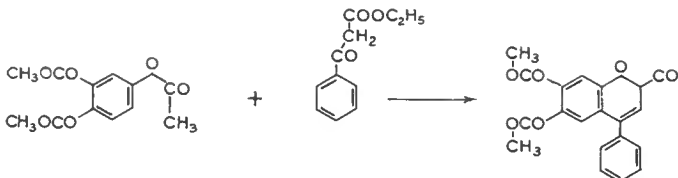
Dans le cas de la DALBERGINE, c'est la synthèse du composé qui a permis de rectifier une structure qui s'est avérée fautive. Ce composé, extrait du cœur de bois de *Dalbergia sisso* en 1955 par deux Indiens (9) avait été présenté comme un dérivé (XII) de la phényl-3-esculetine.



En étudiant diverses réactions de dégradation de la dalbergine, SESHADRI et AHLUWALIA observèrent la production inattendue de la hydroxy 2, diméthoxy 4-5 benzophénone (XIV) (10).



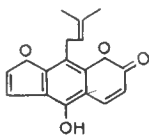
La formation de ce dérivé ne peut s'expliquer qu'en admettant pour la dalbergine la structure d'une phényl 4 et non d'une phényl 3 coumarine. Ce fait, surprenant au premier abord, puisqu'il est le premier exemple d'une coumarine substituée en 4 trouvée dans une plante, fut confirmé pourtant par la synthèse totale du produit diméthylé, réalisée à partir du tri-acétoxy benzène et du benzoyl-acétate d'éthyle (11).



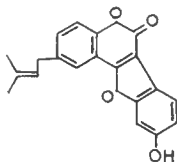
REFONTES COMPLÈTES DE STRUCTURES.

Certaines classes de composés, à structure complexe, ont attiré l'attention de divers groupes de chercheurs et fait l'objet de multiples travaux. Parfois, une formule établie depuis plusieurs années et admise comme juste s'est trouvée reprise, puis remaniée à la suite de l'introduction de nouvelles méthodes physiques. Il convient d'insister, à ce propos, sur l'importance de ces techniques modernes en chimie structurale : spectrographie ultra-violette et infra-rouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ont permis dans bien des cas d'établir avec certitude une structure que de lents et patients travaux de dégradation n'avaient que partiellement élucidée.

C'est ainsi que la PSORALIDINE, coumarine phénolique isolée du péricarpe des graines de *Psoralea corylifolia* L. par CHAKRAVARTI et ses Collaborateurs en 1948 (12) fut présentée comme répondant à la formule (XV).



(XV)



(XVI)

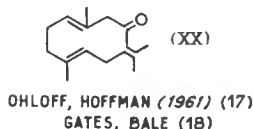
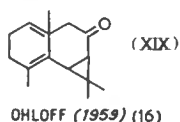
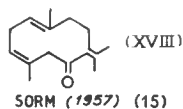
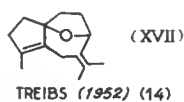
C'est en étudiant les spectres U. V. et I. R. de diverses coumarines phénoliques que KHAJASTAR et d'autres chercheurs indiens purent établir que la psoralidine ne peut répondre à cette formule, mais est, en réalité, un dérivé du coumestane (13) (XVI). Ce composé est un nouveau représentant de la famille des benzofuranocoumarines dont jusqu'alors très peu étaient connus parmi les produits naturels, à savoir la wedelolactone, le coumestrol et l'erosnine. Les bandes d'absorption dans l'U. V. de ces composés sont très comparables à ceux de la psoralidine, et ce fait permit aux auteurs indiens, en corrélation avec diverses dégradations, d'assigner la structure XVI à ce produit.

Une des classes de composés dont l'étude est particulièrement délicate est représentée par les sesquiterpènes. Non seulement l'isolement en est difficile, mais la purification est souvent laborieuse, surtout lorsqu'il n'est pas possible de préparer un dérivé cristallisé comme c'est le cas pour la plupart d'entre eux. Cet écueil a donné lieu souvent à des confusions, car il y a plusieurs dérivés qui ne sont pas homogènes, mais contiennent toujours une petite quantité d'un produit proche ou d'un isomère (zingiberène et bisabolène, α et β santalènes).

Depuis l'introduction de la chromatographie en phase gazeuse, il est possible toutefois de connaître non seulement si un tel produit est unique dans le distillat, mais encore la quantité du produit parasite qui est présent.

Ces difficultés de purification ont été bien souvent la cause de nombreuses erreurs d'interprétation dans les méthodes utilisées pour découvrir la structure des produits. Une autre source de confusion réside dans le fait que certains groupements, susceptibles de donner une réaction connue, sont inertes (fonction carbonyle de la germacrone) de sorte que ce groupement a été éliminé de la molécule alors qu'il était bien présent.

Parmi les sesquiterpènes, la GERMACRONE représente l'un de ceux dont l'édifice structural suscita de nombreuses controverses. Sa dernière formule (XX) est un système cyclique d'un type nouveau. Pas moins de quatre structures différentes ont été publiées en l'espace de dix ans. (XVII), (XVIII), (XIX) et (XX). Ref. 14, 15, 16, 17, 18. Ce n'est que tout récemment que la résonance magnétique nucléaire a permis d'établir la formule exacte, corroborant tous les travaux effectués sur ce produit. (XX)



CONCLUSIONS.

La difficulté d'isoler des végétaux des produits à l'état rigoureusement pur a été la cause d'erreurs structurales importantes. Il est certain que le perfectionnement des méthodes d'extraction, le développement des procédés analytiques permettant de vérifier rapidement si une substance est souillée d'un dérivé voisin (chromatographie gazeuse en chimie sesquiterpénique), sont autant de facteurs qui diminuent chaque jour cette source d'erreurs.

L'interprétation des résultats, quant aux produits de dégradation obtenus au cours de l'étude structurale d'un corps naturel, est souvent fort délicate : remaniements, transpositions peuvent intervenir avec les divers réactifs utilisés. C'est au chimiste qu'il appartient de vérifier les substances obtenues en s'appuyant sur des faits précédemment établis avec certitude, et en étayant les interprétations par des mesures physiques (spectrographie infra-rouge et ultra-violette, résonance magnétique nucléaire).

En conclusion, nous dirons que les méthodes physiques employées aujourd'hui, ainsi que les méthodes de dégradation qui sont le principal outil d'investigation du chimiste organicien, doivent aller de pair, et coupler leurs résultats, pour permettre d'émettre des hypothèses structurales. C'est par la concordance des observations que se fait l'élabo-

ration des formules. C'est ainsi que les molécules constitutives des plantes nous sont révélées peu à peu et que les mécanismes biochimiques intervenant dans leur formation deviennent aussi plus facilement accessibles.

Laboratoire de Chimie appliquée du Muséum.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. R. DUNSTAN, T. A. HENRY, *Phil. Trans.*, 1901, **194**, B 515. HENRY, *J. Soc. Chem. Ind.*, 1938, **57**, 248.
2. R. ROBINSON, K. VENKATARAMAN, *Soc.*, 1929, **61**.
3. M. L. DEPORTO, K. M. GALLAGHER, J. E. GOWAN, A. C. HUGHES, E. M. PHILBIN, T. SWAIN, T. S. WHEELER, *Soc.*, 1955, 4249.
4. H. RAISTRICK, C. E. STICKINGS, R. THOMAS, *Biochem. J.*, 1953, **55**, 421.
5. R. THOMAS, *Biochem. J.*, 1961, **80**, 234-240.
6. W. BORSCHÉ et M. GERHARDT, *Ber.*, 1914, 2902.
7. — et C. H. BODENSTEIN, *Ber.* 1929, **62**, 2515.
8. J. D. BU'LOCK et H. G. SMITH, *Soc.* 1960, 502-506.
9. Y. P. KATHPALIA, S. DUTT, *Chem. Abstr.*, 1955, **49**, 6247.
10. V. K. AHLUWALIA, P. L. SAWNEY, T. R. SESHADRI, *Chem. Abstr.*, 1956, **30**, 19701.
11. W. K. AHLUWALIA, T. R. SESHADRI, *Soc.*, 1957, 970-972.
12. K. K. CHAKRAVARTI, A. K. BOSE, S. SIDDIQUI, *J. Sci. Ind. Res. India*, **7 B**, **24**, 1948.
13. H. N. KHASTGIR, P. C. DUTTAGUPTA, P. SENGUPTA, *Tetrahed.*, 1961, **14**, 275.
14. W. TREIBS, *A.* 1952, **576**, 116.
15. OGNANOV, D. IVANOV, V. HEROUT, M. HORAK, J. PLIVA, F. SORM, *Coll. czech. chem. comm.* 1958, **23**, 2033-2045.
16. G. OHLOFF et *Coll.*, *A.*, 1959, 207, **625**.
17. BATES, GALE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 5749.
18. G. OHLOFF, HOFMAN, *Zeitschr. Naturf.*, 1961, 166, 298.